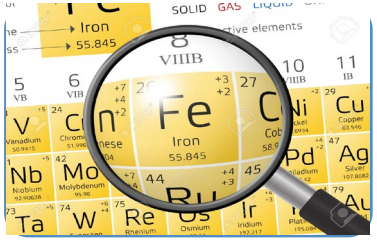


TEMA 7. PATOLOGÍA MOLECULAR DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO.

- **Importancia del hierro** en humanos. Metabolismo y regulación.
- **Hepcidina:** función y regulación.
- **Patologías asociadas**: Hemocromatosis y anemias. Evaluación bioquímica.

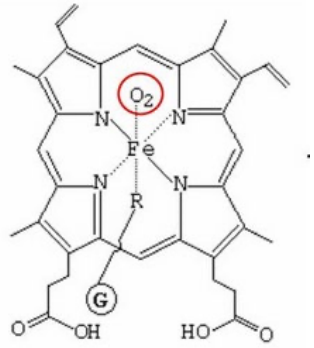
1

El hierro es un elemento metálico esencial para la vida de los seres vivos.

- 75% → en la **hemoglobina y mioglobina.**

- 25 %→ se **almacena** en forma de **ferritina** o **hemosiderina**.

- Contenido total de hierro en un varón adulto (70Kg) → 4 gramos.



OXIHEMOGLOBINA

FUNCIONES:

- El **Fe acepta y da electrones fácilmente** (se encuentra como Fe2+ o Fe3+) y forma complejos de coordinación con otros átomos.

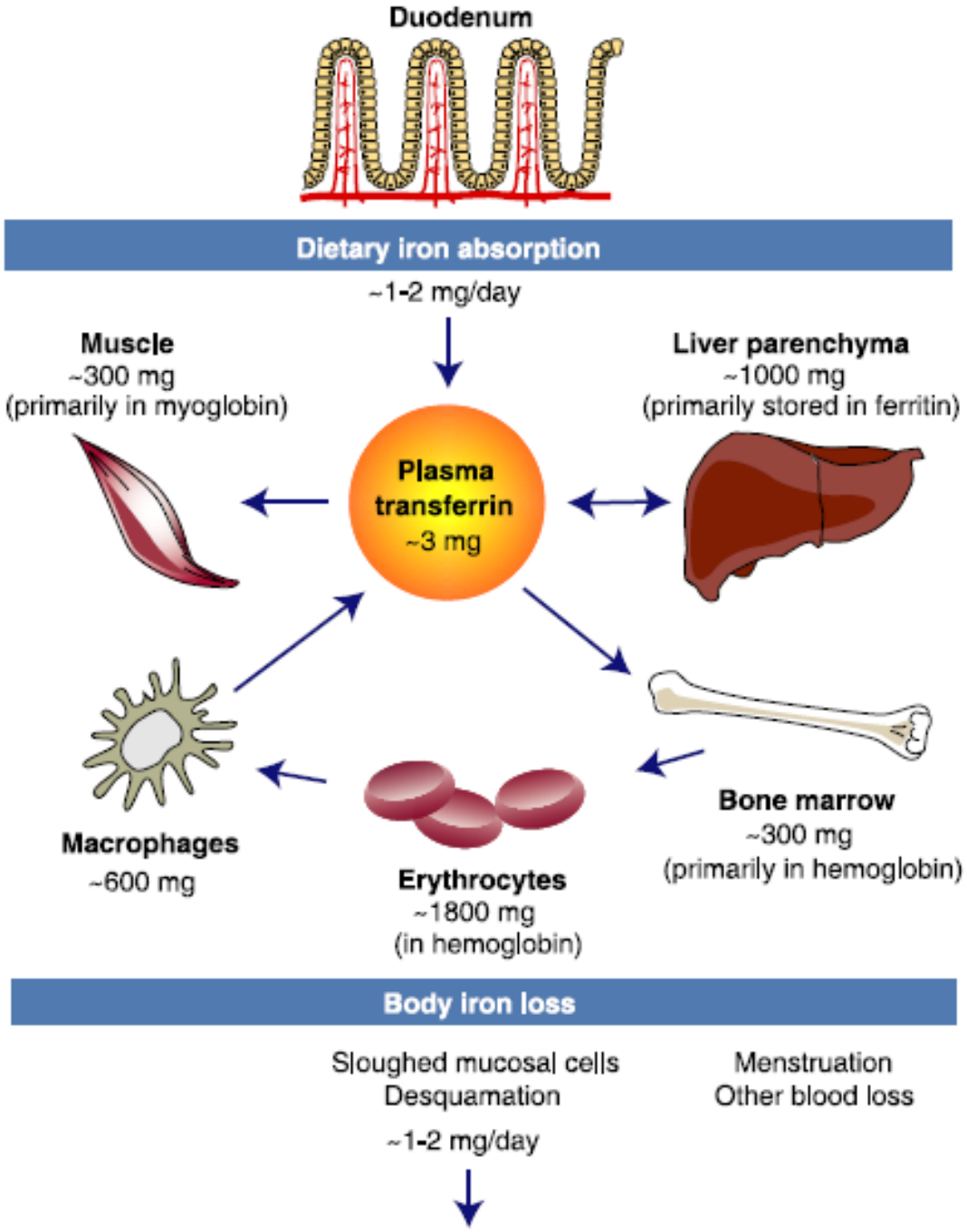
- Elemento esencial de la vida por su capacidad de **fijar, transportar y ceder O_2** . Interviene en los procesos de respiración celular como componente de la **Hb** y **mioglobina**.

- Forma parte de citocromos, citocromo oxidasa y proteínas ferrosulfuradas de la **cadena respiratoria y reoxidación de coenzimas reducidos**, procesos acoplados a la fosforilación oxidativa.

- Forma parte de **enzimas mitocondriales** (p.e. xantina oxidasa)

- Su **exceso es tóxico**: aumenta ROS debido a su capacidad de aceptar y ceder electrones.

DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN HUMANOS

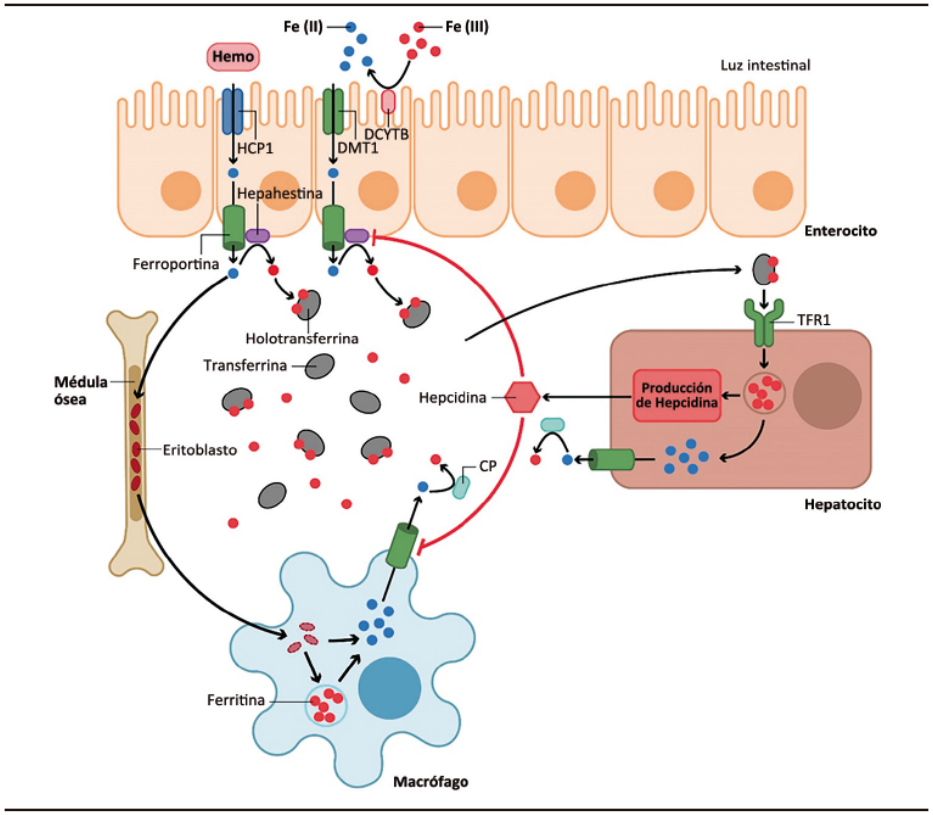


- El equilibrio del Fe se regula por su **absorción intestinal** (no hay mecanismo de eliminación).
- La **transferrina** es la proteína plasmática encargada de transportarlo, principalmente a la **médula ósea**, que en su mayoría se dirige a **la síntesis de hemoglobina**.
- Los **macrófagos** recuperan el Fe de los eritrocitos.
- El exceso de Fe se acumula en los tejidos, unido a **ferritina y hemosiderina**.
- La **pérdida de Fe** se produce por descamación de células epiteliales y por hemorragia menstrual.

NECESIDADES DIARIAS DE HIERRO	
ETAPA (edad)	mg Hierro /día
lactancia	11
1-13 años	7-10
Adulto Hombre	8-11
Adulto mujer (menstruación)	15-18
Embarazo	27

METABOLISMO DEL HIERRO

- La acidez gástrica reduce el hierro a **Fe^{+2}**, forma apta para su absorción, ya que forma $Fe(OH)_2$, soluble en agua. Fe^{+3} genera $Fe(OH)_3$ que es insoluble en agua al pH del intestino.
- El Fe^{+3} se reduce a Fe^{+2} por el **citocromo-b de la membrana duodenal** y luego pasa al interior del enterocito por medio del transportador **DMT1**. Si no hay demanda de hierro, se combina con una **ferritina** y se almacena.
- El hierro hémico puede ingresar a los enterocitos a través de transportadores específicos: proteína transportadora de hemo (**HCP1**). **Otra parte del hierro** del organismo proviene de la degradación de los glóbulos rojos en los macrófagos.

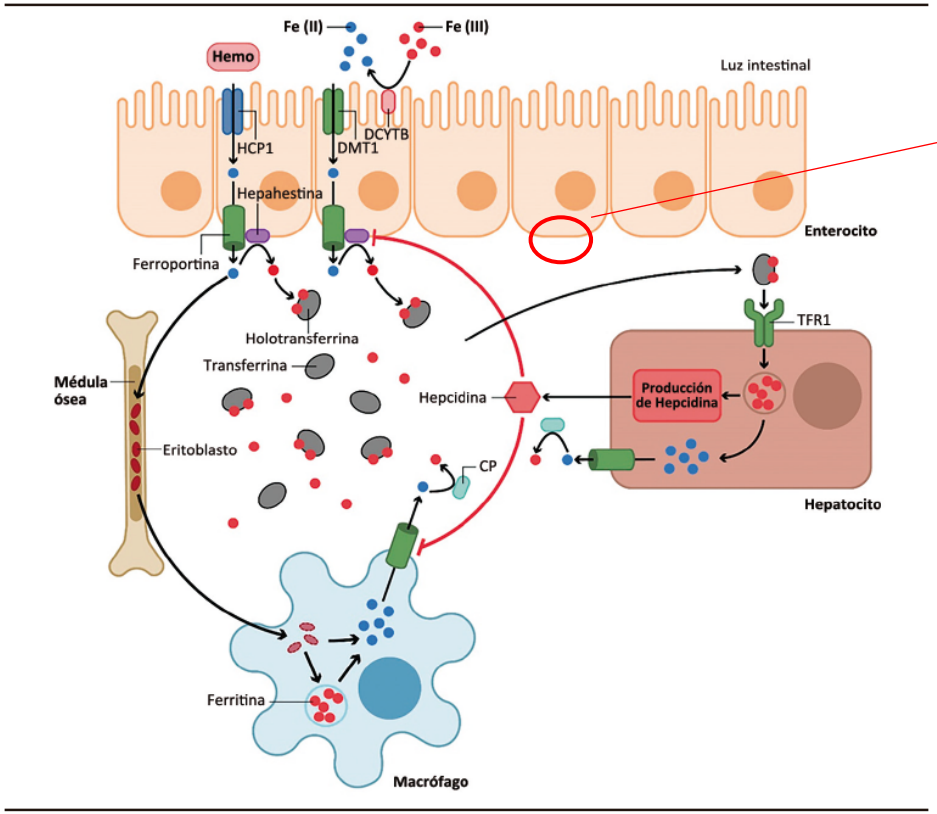


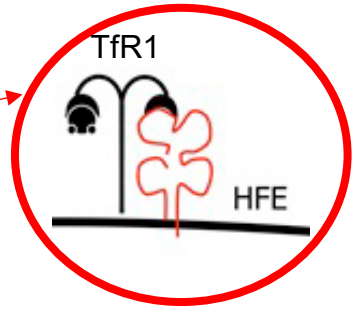
- Si hay necesidad de Fe, éste se incorpora a la **transferrina** y pasa a la circulación para su transporte a los diferentes órganos. En este proceso participan la proteína transportadora **ferroportina,** que se encuentra en la membrana basolateral del enterocito, macrófagos y hepatocitos, y colabora con la **hefastina o ceruloplasmina**, que oxida el hierro a Fe+3 .

Yamasato, F.; Daruich, J. Hemocromatosis Hereditaria. *ACTA* 2023, *53*, 113-125.

METABOLISMO DEL HIERRO

- El hígado es el principal regulador de las concentraciones de hierro corporal, ya que en aquellas condiciones donde hay saturación de Fe se estimula la síntesis de **hepcidina,** que inactiva a la ferroportina e inhibe la salida de Fe hacia el plasma.
- En la membrana basolateral existe un complejo de proteínas que son el "sensor de hierro" y que está formado por el **receptor de la transferrina 1 (TfR1),** y la proteína **HFE** (*human hemochromatosis protein*), una microglobulina que regula la captación del hierro del receptor por la transferrina y cuya deficiencia es la principal causa de la ***hemocromatosis hereditaria*.**





Sensor de hierro

Yamasato, F.; Daruich, J. Hemocromatosis Hereditaria. *ACTA* 2023, *53*, 113-125.

CAPTACIÓN DE HIERRO

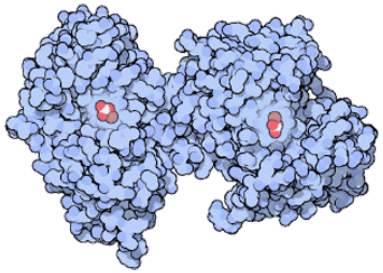
La captación del hierro en el intestino va a depender:

- **FACTORES QUE LA FAVORECEN:** pH ácido de la secreción gástrica, las sustancias reductoras (ascorbato), los aminoácidos y el lactato, ya que favorecen la reducción del Fe^{+3} a Fe^{+2} .

- **FACTORES QUE LA DIFICULTAN:** los taninos y fosfatos de la dieta, que forman complejos insolubles con el Fe e impiden su absorción.

- **MUCOSA INTESTINAL** : La cantidad de hierro en el enterocito regula la expresión de las proteínas DMT1, Ferritina y Ferroportina

TRANSFERRINA



- Proteína especializada en el **transporte de Fe^{+3}**, que lo recoge de los macrófagos, hepatocitos y enterocitos. Se sintetiza y metaboliza en hígado, en función de los depósitos de hierro.

- Cadena polipeptídica de 80 Kda, tiene 680-700 aa. Es una **globulina** con 2 lóbulos homólogos, cada uno con un sitio de fijación para el Fe. Puede encontrarse en forma monoférrica o diférrica.

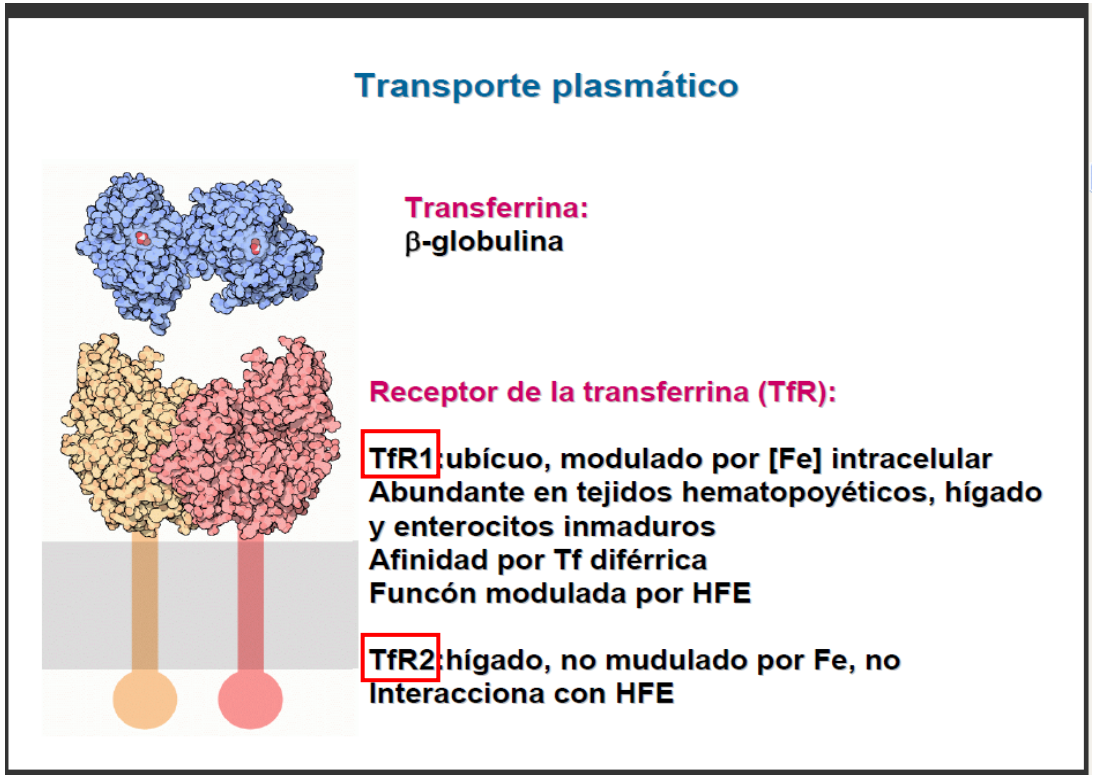
- El gen se localiza en el cromosoma 3.

- Existen **muchas variantes** en humanos que sólo afectan al contenido glucídico.

- La **Tf aumenta en hiposiderosis**: mala absorción, sangrías reiteradas, anticonceptivos orales, estrógenos a largo plazo.

- **Disminuye en caso de sobrecarga de Fe** y también en: nefrosis, tumores malignos, infecciones, insuficiencia hepática grave, esteroides a largo plazo.

RECEPTOR DE LA TRANSFERRINA



- **Glucoproteínas diméricas** de 90 kDa con puentes S-S entre los dos polipéptidos.

- Situado en las **membranas de la mayoría de las células**, ya que todas necesitan transferrina. El hierro se introduce en la célula por **endocitosis**.

- **Número de receptores** específicos en las células es **determinante** para la incorporación de Fe.

- **TfR1 s**e une con **mayor afinidad a la Tf diférrica.**

- **TfR2** participa en la regulación de la **homeostasis del Fe** junto con la hormona **hepcidina**.

CICLO DE LA TRANSFERRINA

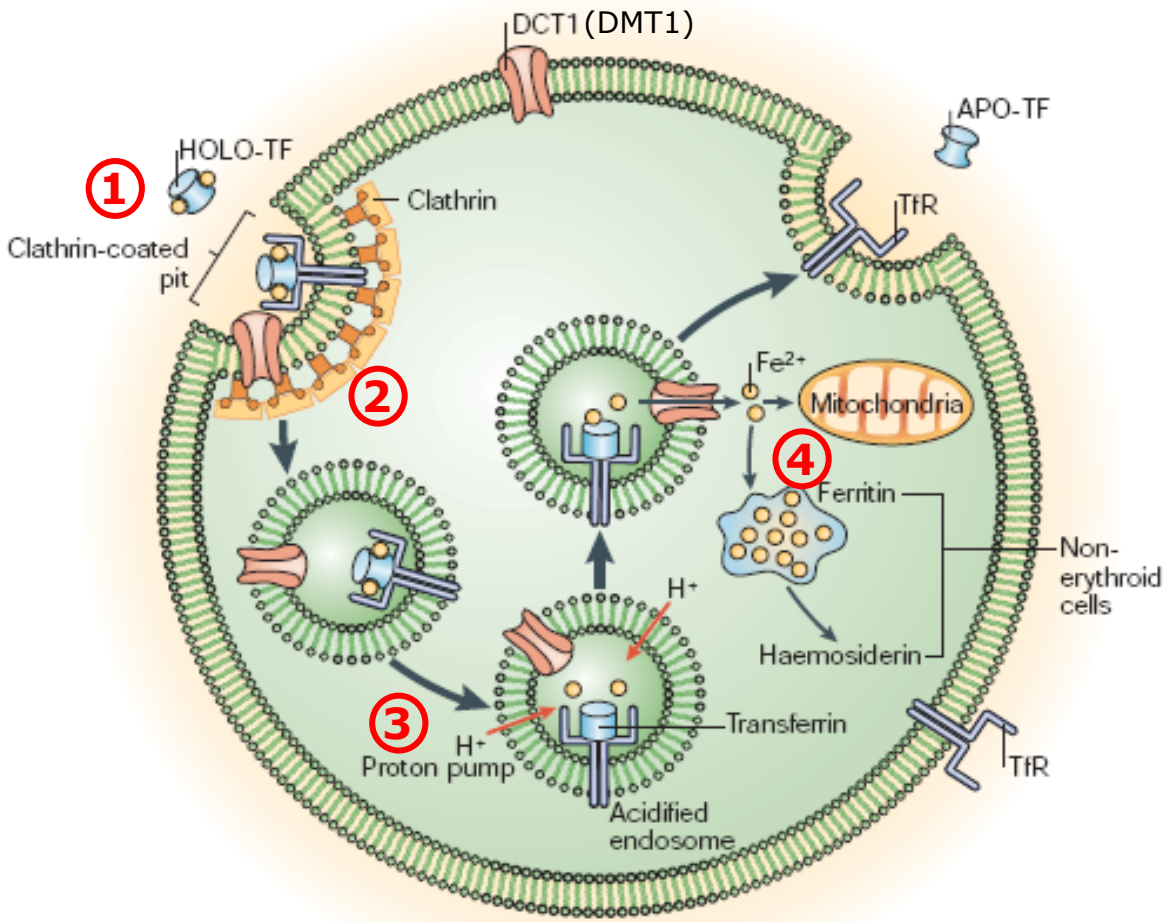


Figure 1 | **The Tf cycle.** Holotransferrin (HOLO-TF) binds to the transferrin receptor (TfR) at the cell surface. These complexes localize to clathrin-coated pits, which invaginate to initiate endocytosis. Specialized endosomes form, which are acidified by a proton pump. When the required acidic pH is reached, iron is released from transferrin (Tf) and is co-transported, with the protons, out of the endosomes by the divalent cation transporter DCT1. Apotransferrin (APO-TF) is returned to the cell membrane bound to TfR, where, at neutral pH, they dissociate to participate in further rounds of iron delivery. The iron can be targeted to the mitochondria. In non-erythroid cells, iron is stored in the form of ferritin and haemosiderin.

Etapas:

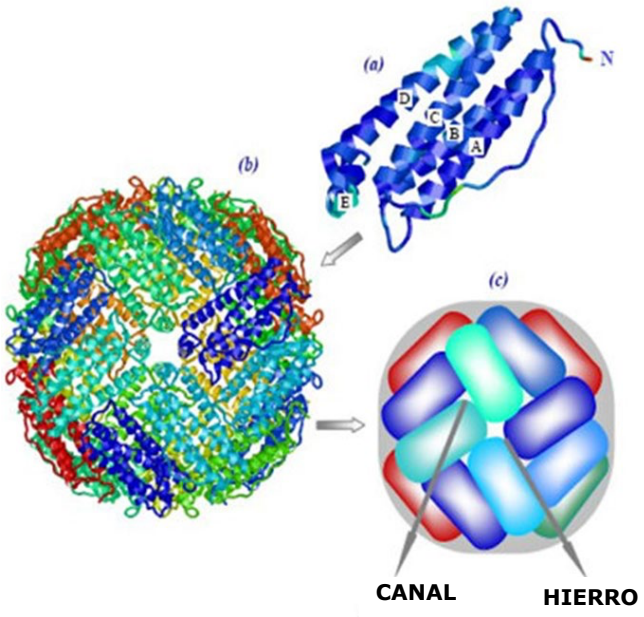
1.- Unión de Fe-Tf al receptor TfR.

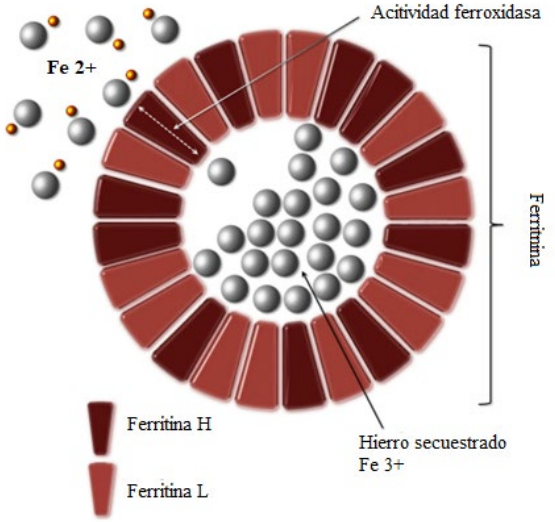
2.- Endocitosis del complejo Fe-Tf-TfR.

3.- Acidificación del endosoma (ATPasa de mb), liberación del Fe y reciclaje del TfR y de la Apotransferrina.

4.- El Fe se almacena en las células incorporado a la ferritina.

FERRITINA

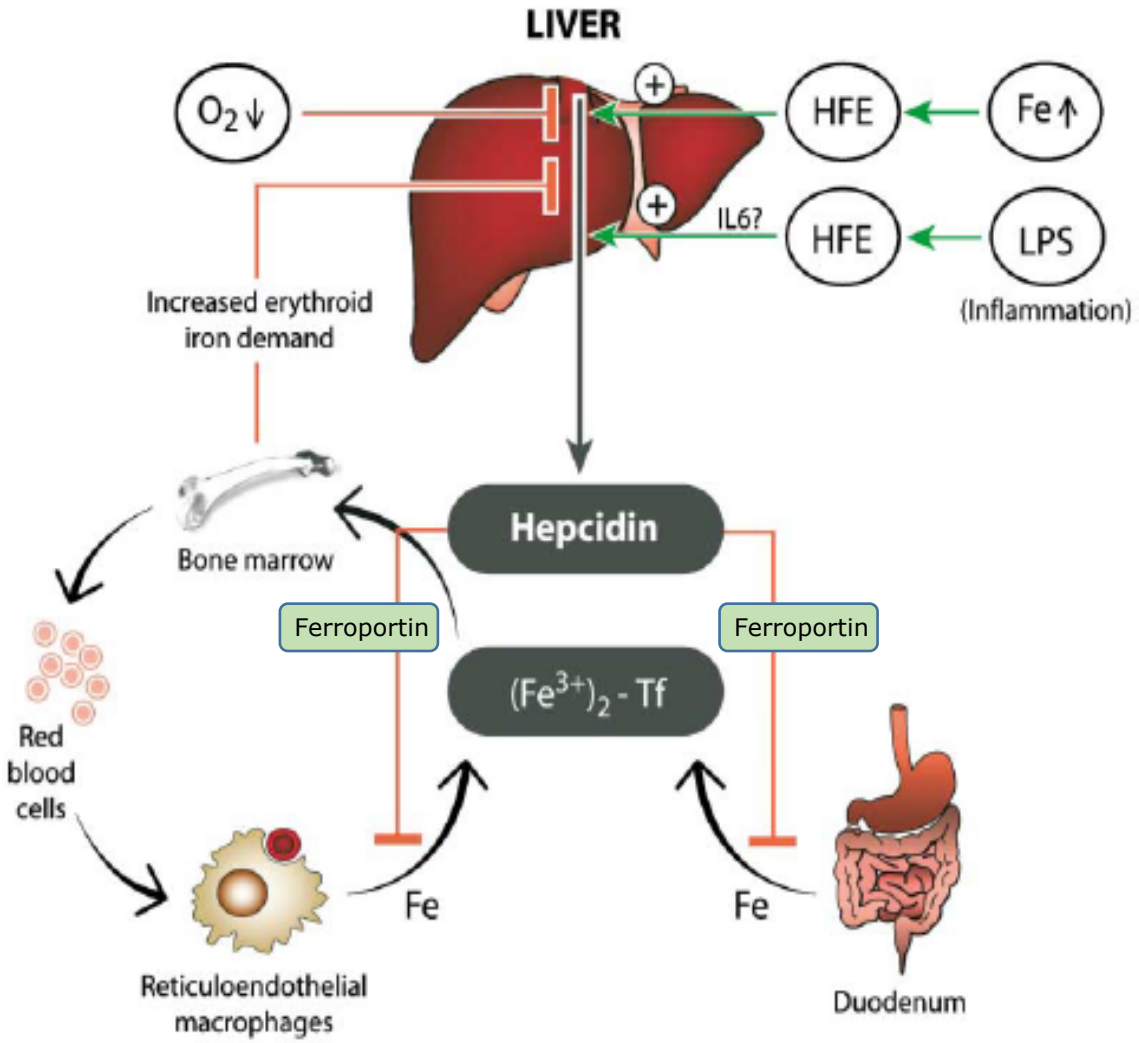




- Fracción móvil y soluble de **almacenamiento de Fe**. Contenido en hierro es de 20-25%. Cando se agrega en depósitos se transforma en insoluble: **hemosiderina**.
- Se expresa principalmente en eritrocitos, macrófagos y hepatocitos.
- Proteína de 450 Kda con una cubierta esférica proteica **(apoferritina)** integrada por 24 subunidades, que pueden ser:
  - **Pesada H (heavy), 21 KDa** → Con actividad **ferroxidasa**, que captan Fe^{+2} y lo convierten en Fe^{+3} para su almacenamiento.
  - **Ligera L (light), 19 KDa** → **Formación y crecimiento** del núcleo de Fe^{+3}
- Las moléculas de Ferritina tienen distintas proporciones de H y L, según el tejido. **H: corazón. L: hígado.** El tejido cardíaco tiene muchas subunidades H y almacena poco Fe. El hígado tiene muchas L y almacena el Fe a largo plazo.
- Presentan una cavidad interior de 7nm donde el Fe forma cristales de **hidroxifosfato**.

(Bertonci A. and Dicugno M., Hematología 26, 2022)

HEPCIDINA



- **HORMONA** que regula la absorción del Fe. Se sintetiza sobre todo en hígado.

- Se une a la Ferroportina e inhibe su acción: se reduce la transferencia de Fe a la transferrina; sobre todo en macrófagos y enterocitos ➡ **disminuye el Fe sérico**.

-Altos niveles de Fe o inflamación ➡ **síntesis de hepcidina** en hígado.

- Demanda eritroidea y la hipoxia ➡ **regulación negativa de hepcidina**

Principales alteraciones en la homeostasis de hierro

Por déficit → Anémia ferropénica

- Causas
  - Aporte insuficiente
  - Alteración delaabsorción
  - Pérdida excesiva
- Etapas
  - Depleción de la reserva tisular
  - Eritropoyesis deficiente
  - Anémia ferropénica clínica

Por exceso → Homosiderosis y hemocromatosis

- Hereditarias
- Adquiridas
  - Exceso de tratamiento
  - Exceso ingesta de hierro
  - Enfermedad crónica hepática

Causas de sobrecarga de hierro

Hemocromatosis hereditarias	✓ ASOCIADA AL GEN HFE ✓ No asociadas al gen HFE H. juvenil (Cromosoma 1q), H. asociada receptor transferrina 2 o ferroportina 1, H. africana
Sobrecargas de hierro secundarias	✓ Enfermedades hematológicas Talasemia mayor, Anemias sideroblásticas, hemolíticas crónicas, aplásicas… ✓ Sobrecarga parenteral de hierro: transfusiones de hemoconcentrados, hierro iv, hemodiálisis, ✓ Enfermedades hepáticas crónicas Hepatitis B y C, enfermedad hepática alcohólica, EHNA, PCT
	■ Miscelánea Hemocromatosis neonatal, Atransferrinemia, Aceruloplasminemia

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HH)

- **AR:** Enfermedad de **almacenamiento de hierro**. 5-10% es portador del gen (población caucasiana) y 0,3-0,5% en homocigosis.

- Componente genético, **alteración del gen HFE** (cromosoma 6) y **componente ambiental tóxico**: dieta rica en Fe, alcohol, enfermedad hepática.

- Almacenamiento progresivo. Pacientes HH tienen **15-50 gramos de Fe**.

- Síntomas 40-60 años. **Más frecuente en hombres** que en mujeres (menstruación).

- El hígado, principal tejido de depósito de Fe, degenera en **cirrosis**.

Hemocromatosis. Clasificación

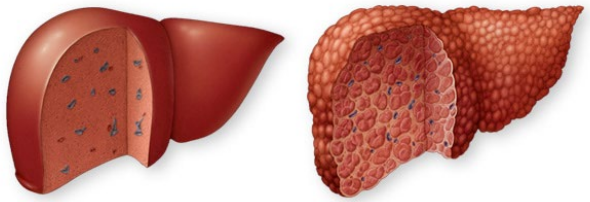
- Tipo I: mutación gen HFE
- Tipo IIa: mutación gen HJV
- Tipo IIb: mutación gen HAMP (HEP)
- Tipo III: mutación gen Tfr2
- Tipo IV: mutación gen SCL40A1 (FPN1)

La **HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA** tipo 1 es un trastorno común del metabolismo del hierro que afecta a 1 de cada 200 a 400 individuos (0.25%-0.50%) de origen nórdico o céltico

Se caracteriza por un **incremento en la absorción intestinal de hierro** con depósito de éste en órganos (hígado, corazón y páncreas)

El exceso de hierro induce daño tisular con **fibrosis e insuficiencia funcional** que puede ocasionar cirrosis y hepatocarnicoma, diabetes mellitus, miocardiopatía, artropatía, hipogonadismo e hiperpigmentación cutánea

ACUMULACIÓN DE FE EN HÍGADO



NORMAL CIRROSIS

HEMOCROMATOSIS POR DEFICIENCIA DE HFE

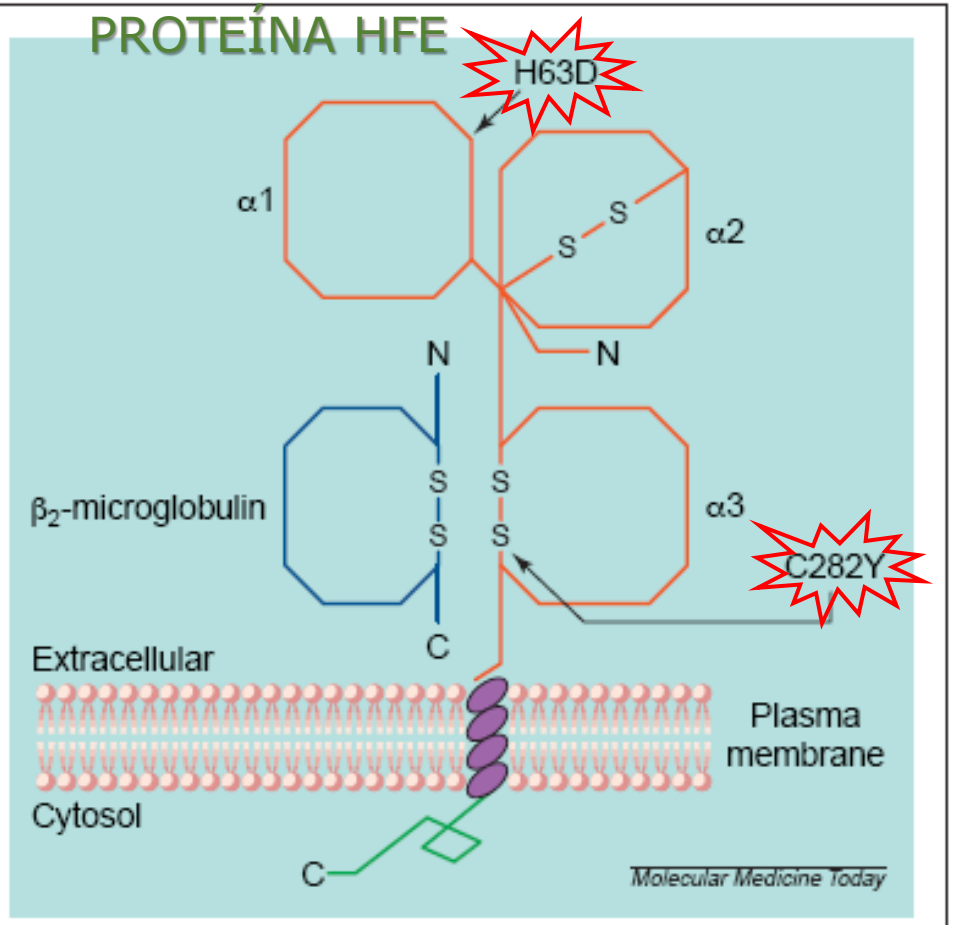


Figure 5. The protein encoded by the human haemochromatosis gene (HFE) consists of three extracellular domains (α1–α3), a transmembrane domain and a short cytoplasmic tail. The C282Y mutation disrupts a disulphide bridge in the α3 domain, preventing interaction with β_2-microglobulin, which is necessary for cell-surface expression.

- El **GEN HFE** codifica una proteína que actúa sobre el receptor de Tf y reduce su afinidad por la Tf cargada con Fe.

- Consta de 3 dominios α globulares y el α3 se **asocia con una β2-microglobulina**.

- **Mutación Cys282Tyr** es la principal causa de HH; 95% pacientes homocigotos: **pérdida del puente S-S,** previene la interacción con la microglobulina. HFE no alcanza la superficie celular.

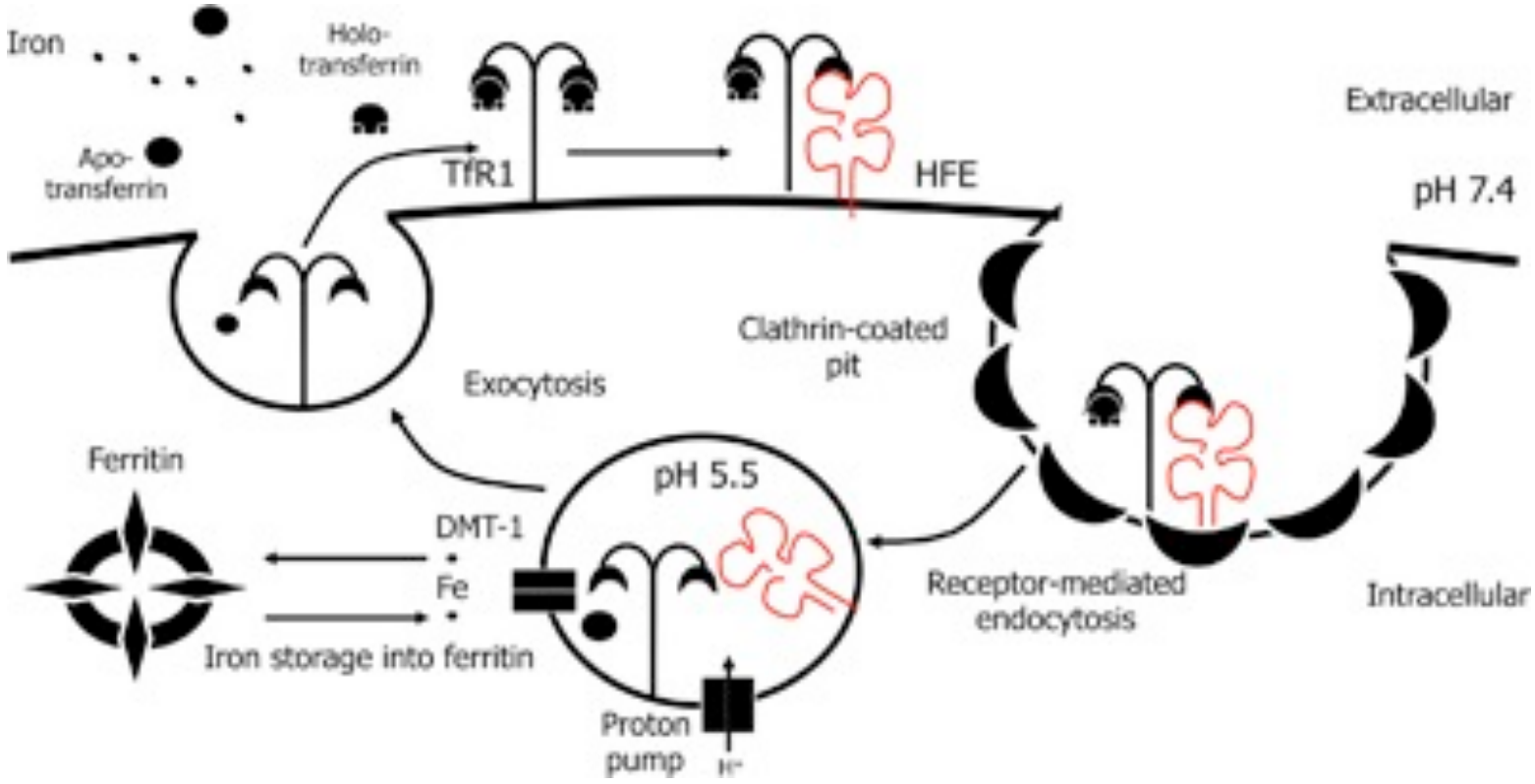
- **Mutación His63Asp** se ha descrito en pacientes hereterocigotos. Ausente en Asia, África, sur de Europa.

- Mutación de **origen celta**; ventaja evolutiva de supervivencia y fertilidad en los heterocigotos en situaciones de deficiencias alimenticias de Fe: mayor captación de Fe por la célula.

- **Mutación 187C→T** previene el transporte de HFE a la superficie celular; 24% de heterocigotos europeos.

HFE REGULA LA ABSORCIÓN DEL HIERRO

- En **condiciones normales**, la HFE se asocia en la membrana de los hepatocitos con el TfR, disminuyendo la afinidad de este por la Tf. Compite con la Tf por unirse al receptor: se evita que el Fe se deposite en el hígado.
- La **HFE mutante** pierde la capacidad inhibitoria sobre la unión TfR-Tf: el Fe se acumula en el órgano.

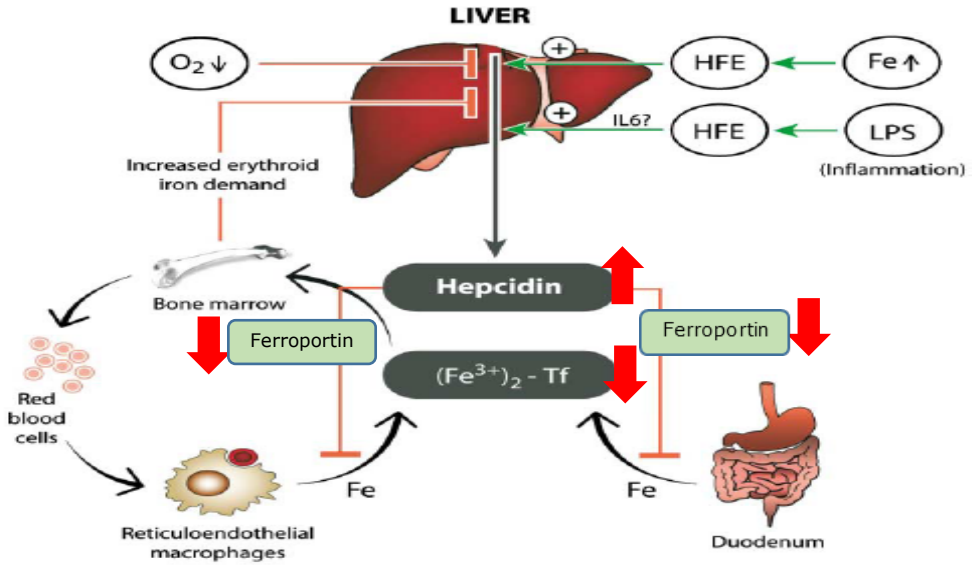


Immunity Inflam & Disease, Volume: 5, Issue: 3, Pages: 218-232, First published: 19 April 2017, DOI: (10.1002/iid3.158)

FUNCIÓN DE HFE EN EL HÍGADO:

Regula la síntesis de hepcidina

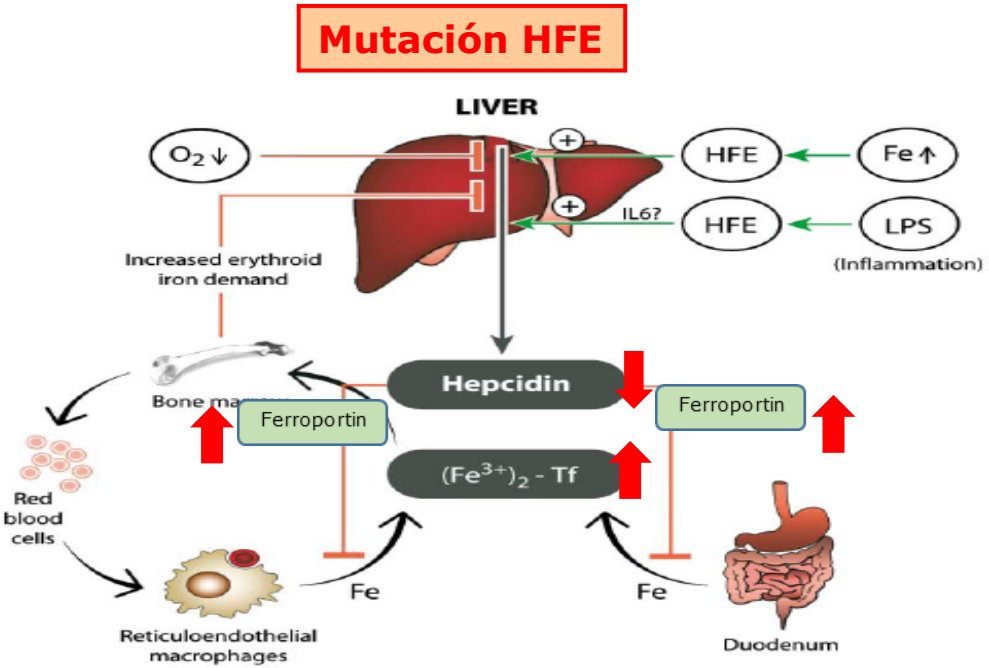
HFE Normal



- La expresión de la **hepcidina** está regulada por la concentración de Fe en los hepatocitos: aumenta por inflamación y disminuye debido a la demanda de Fe por los eritrocitos y por hipoxia.
- Un incremento en la producción de hepcidina conduce a una disminución de la concentración plasmática de Fe (por inhibición de la ferroportina).

FUNCIÓN DE HFE EN EL HÍGADO:

Regula la síntesis de hepcidina



- Las mutaciones en el gen de HFE llevan a una **menor expresión de hepcidina** y a la mayor actividad de la ferroportina.
- Aumenta el paso de Fe a la circulación desde los enterocitos y desde los macrófagos: niveles elevados en plasma que se depositan en el hígado, el páncreas y el corazón.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA HH.

Dieta rica en Fe, alcohol, enfermedad hepática y sexo.

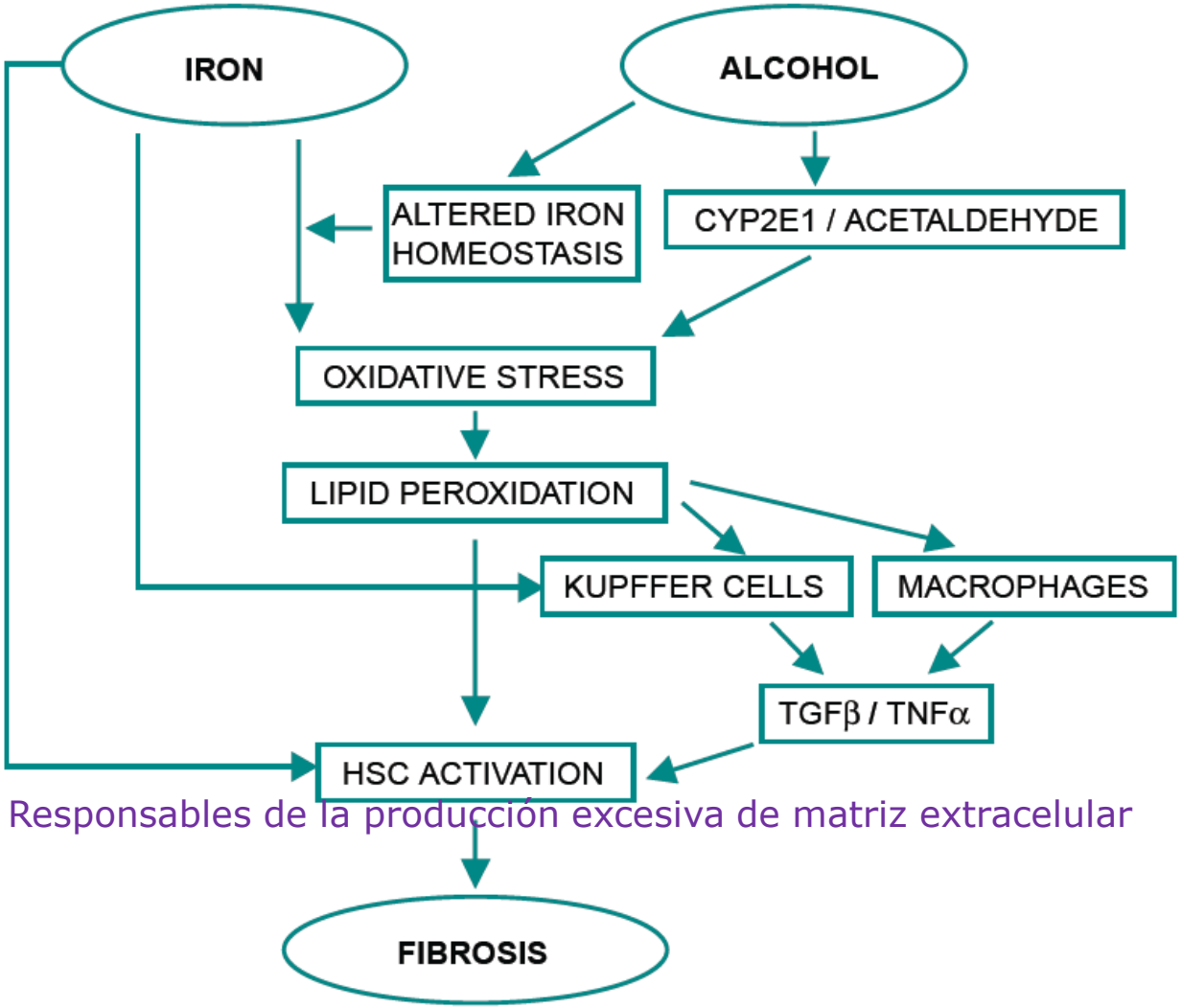
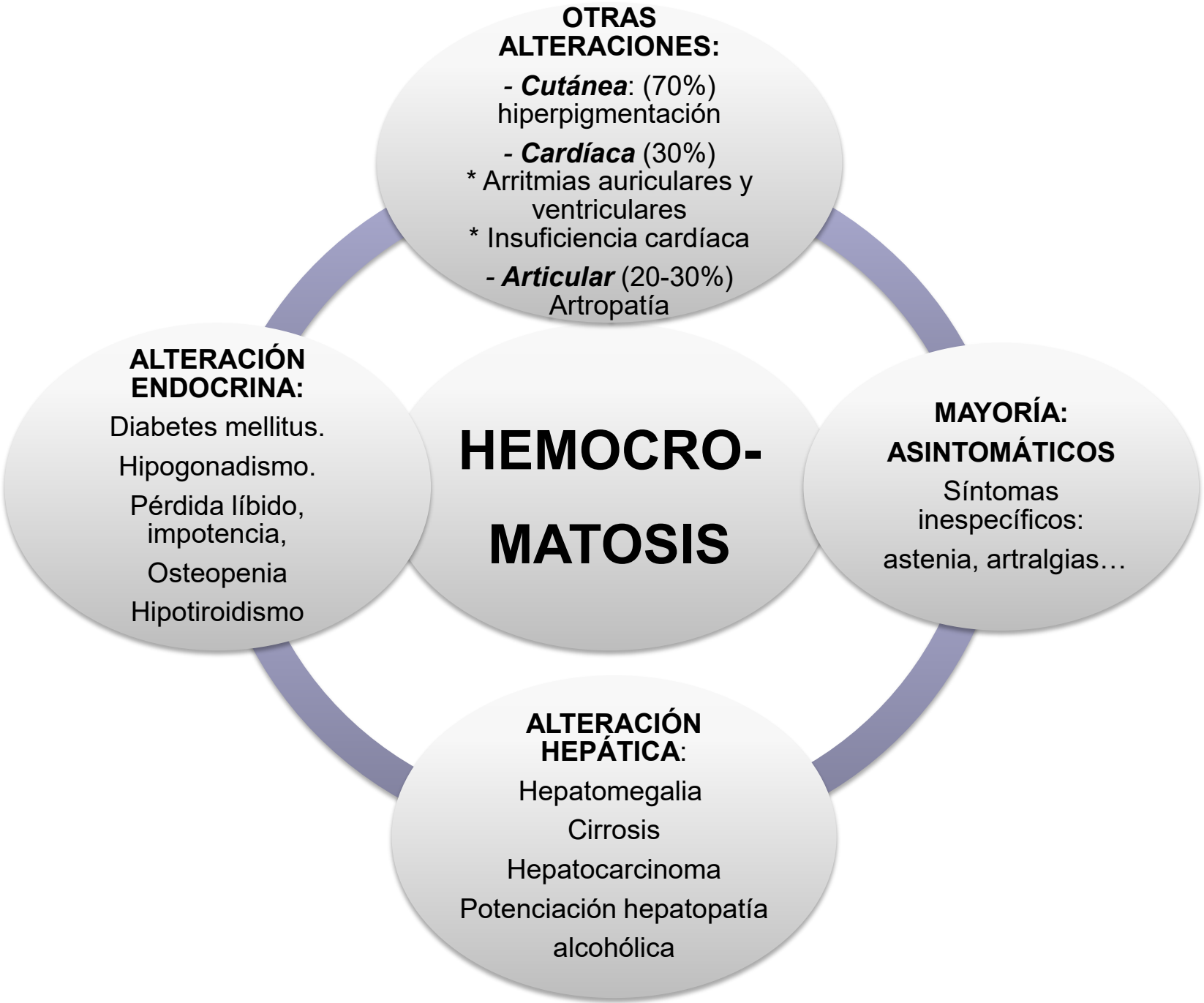
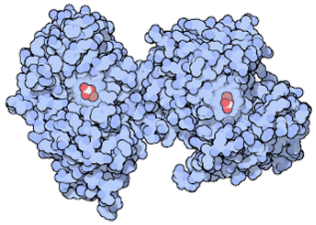


Figure 2. A schema representing some of the potential pathways by which alcohol and iron result in liver fibrosis. TFGβ, transforming growth factorβ; TNFα, tumour necrosis factor alpha; HSC, hepatic stellate cell.

ALTERACIONES PRODUCIDAS POR LA HEMOCROMATOSIS



ESTUDIO BIOQUIMICO DE LA HOMEOSTASIA DEL HIERRO



- **HIERRO sérico** *hierro unido a transferrina*
  - Valor normal = 50-150 µg/dL

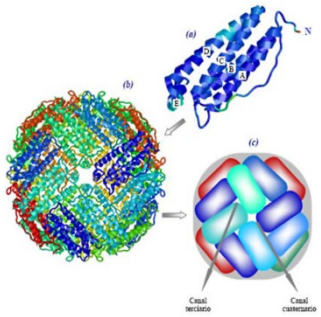
$$\text{Transferrina } (Fe^{3+})_2 + e^- \xrightarrow{\text{Ácido ascórbico}} 2\ Fe^{2+} + \text{Transferrina}$$

$$Fe^{2+} \xrightarrow{\text{FerroZine}} \text{Complejo coloreado}$$

- **TIBC (total iron-binding capacity): *CAPACIDAD TOTAL DE FIJACIÓN DE Fe***
  - Valor normal = 250-400 µg/dL.
  - Se añade un exceso de Fe para que la Tf se sature. Se precipita el exceso de Fe con $MgCO_3$ y se mide el Fe unido a la Tf en el sobrenadante.
  - Indicador indirecto del *nivel plasmático de transferrina.*
  - Disminuye cuando hay sobrecarga de Fe.

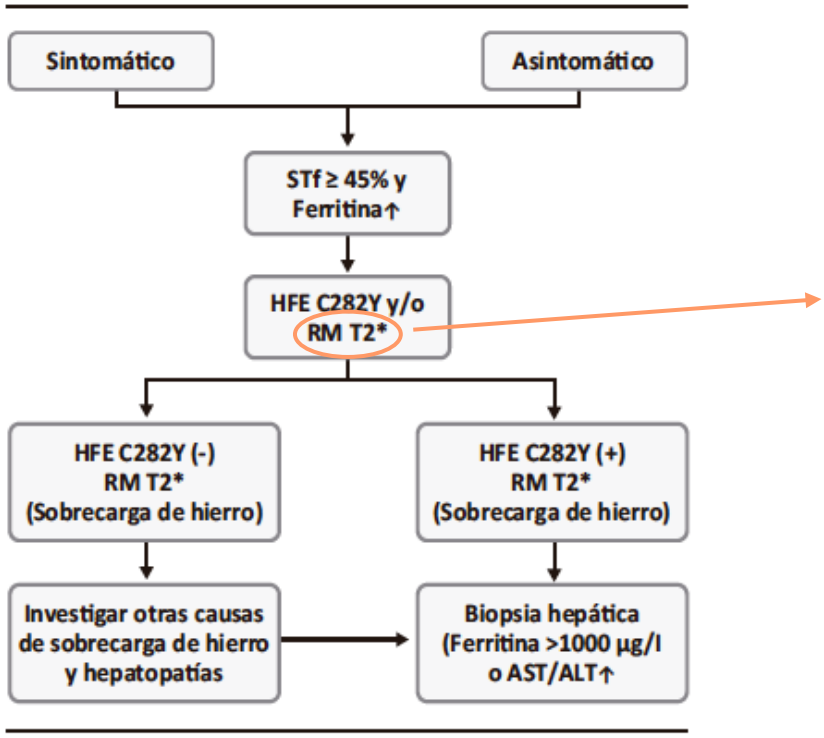
- **IST = ÍNDICE DE SATURACIÓN DE TRANSFERRINA**
  - Rango referencia = 25-40 %
  - Relación entre la concentración de Fe y la TIBC, multiplicado por 100
  - *Refleja el nivel de Fe que está unido a la Tf.*
  - Aumenta cuando hay sobrecarga de Fe.

- **FERRITINA sérica** reflejo indirecto de las *reservas tisulares*
  - Valor normal = 20-300 µg/L
  - Disminuye en déficit de Fe y aumenta cuando hay sobrecarga de Fe.
  - Aumenta en neoplasias, infección o enfermedad hepática



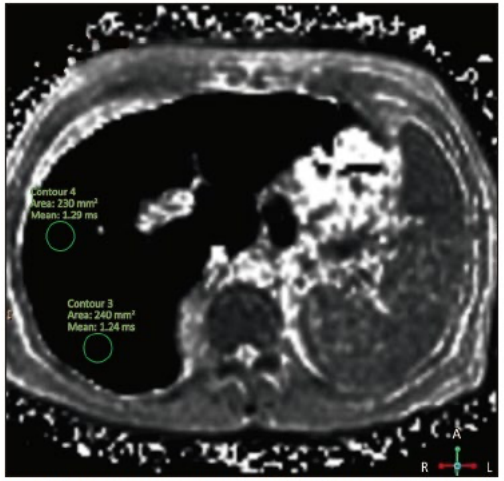
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HH

DIAGNÓSTICO



Yamasato, F.; Daruich, J. Hemocromatosis Hereditaria. *ACTA* **2023**, *53*, 113-125.

RESONANCIA MAGNÉTICA



Paciente de 45 años, sexo masculino, sin comorbilidades, ni mutaciones del gen HFE. La RM T2* de abdomen informa a nivel hepático una velocidad media de 1.24 y 1.29, lo que significa una sobrecarga severa de hierro. Valor normal de 20 a 25 ms. (Gentileza del Dr. Mariano Volpacchio).

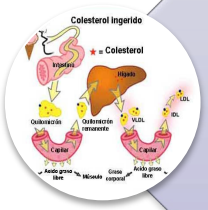
TRATAMIENTO

- **Flebotomías**, que pueden revertir el daño producido por la sobrecarga de Fe en hígado. No hay evidencias de mejora de artritis, de diabetes y de riesgo de cáncer hepático.
- **Restricción alcohólica** para limitar el daño hepático como la fibrosis.

DEFICIENCIA DE HIERRO

DEFICIENCIA NUTRICIONAL:

- Responde a la terapia con suplementos de Fe
- Baja absorción del Fe (dieta pobre en Fe)
- Mala absorción intestinal (enfermedad celíaca)
- Pérdida excesiva de sangre (menstruación)
- Necesidades mayores de Fe (embarazo o lactancia)



ALTERACIÓN FUNCIONAL O DEL METABOLISMO DEL FE

(Hay reserva de Fe, pero se impide el transporte y utilización en médula ósea):

- inflamación crónica
- intoxicación por plomo.
- La deficiencia no se corrige con suplemento de Fe

PASOS EN LA APARICIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA

1.- DESCENSO DE LOS DEPÓSITOS DE FE

- Menor expresión del gen de la **ferritina**.

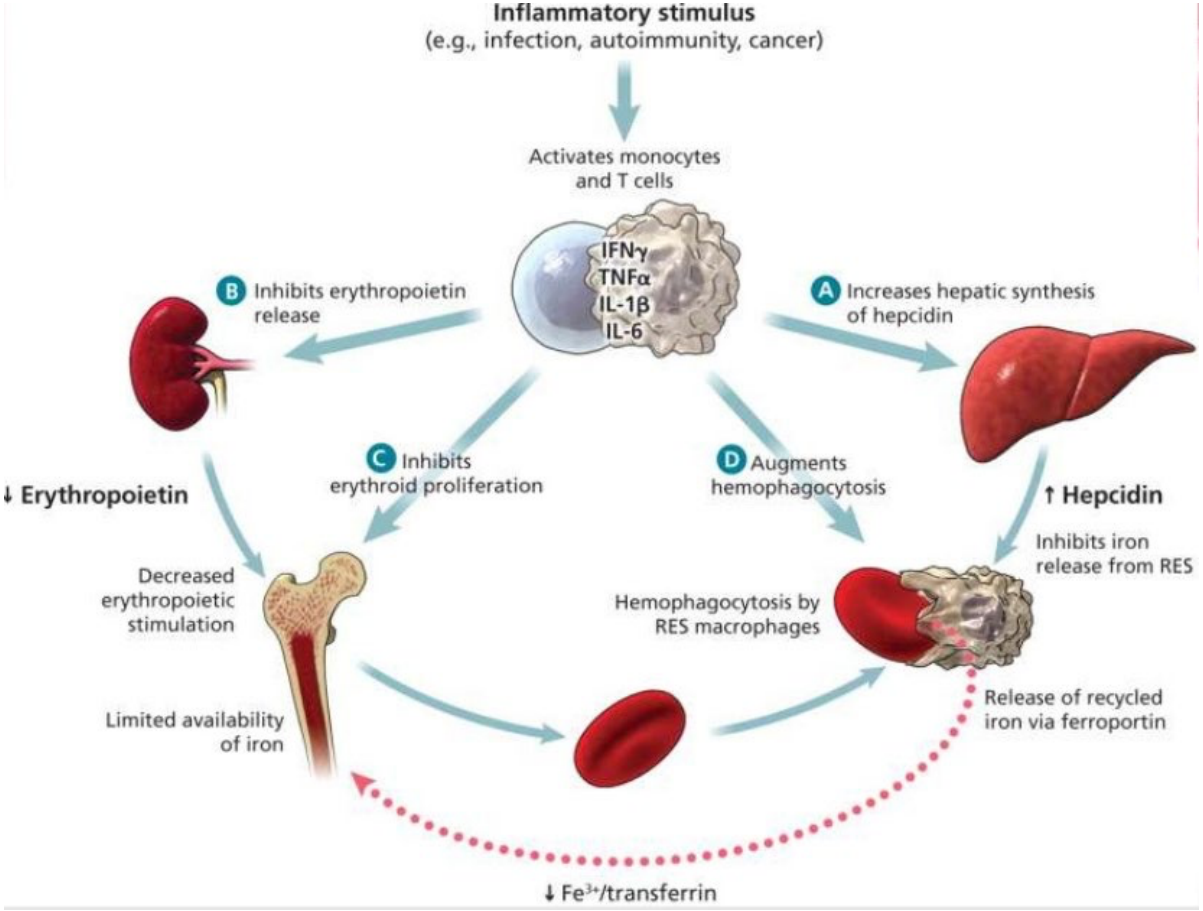
2.- DEFICIENCIA FUNCIONAL DE FE.

- Incremento en la síntesis de la **Tf** en hígado.
- Disminuye el % de **saturación del Fe** (<15%) de la Tf.
- La demanda de Fe de los tejidos aumenta la **expresión de RTf** y su liberación a la sangre.
- El **Zn** puede sustituir al Fe en su incorporación a la protoporfirina IX durante la síntesis de HEMO

3.- ANEMIA FERROPÉNICA.

- Descenso en la síntesis de **Hb**.
- Hematíes **microcíticos e hipocrómicos**
- Reducción de **hematocrito,** volumen corpuscular medio (**VCM**) y Hb corpuscular media (**HCM**):

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS



DEFICIENCIA FUNCIONAL DEL HIERRO PRODUCIDA POR:

- Inhibición de eritropoyesis
- Disminuye vida media de eritrocitos
- Captación y almacenamiento de Fe en macrófagos

Anemia. Sintomatologia

GENERALES

- Fatiga
- Debilidad muscular
- Taquicardia
- Palidez de cara
- Uñas quebradizas

NIÑOS Y NEONATOS

- Retrasos en el crecimiento
- Alteraciones neurológicas
- Alteraciones de comportamiento

Uñas quebradizas

queilitis

Lesión inflamatoria

glositis

Atrofia de las papilas y adelgazamiento de la mucosa: inflamación y ulceración.

DIAGNOSTICO DE LAS ANEMIAS FERROPENICAS

- 1.- Causa demostrable de **carencia de hierro**
- 2.- **Hematíes microcíticos e hipocromos**
- 3.- **Coeficiente de saturación** de la transferrina menor del **16%**
- 4.- **Falta de hierro en la medula osea** (Sideroblastos disminuidos)
- 5.- **Sideremia baja**
- 6.- Disminución de la **ferritina sérica**
- 7.- **Protoporfirina** eritrocitaria aumentada
- 8.- **Respuesta** terapéutica al **hierro**